Année 1975

N° 58

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-Antoinette LE TORS DE CRECY

Née le 16 Octobre 1950 à Paris - 75014 -

Présentée et soutenue publiquement le 17 MARS 1975

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LA COLCHICINE

(A propos de 3 cas personnels)

PRESIDENT : Professeur A. MATHIVAT.

Année 1975 N°

UNIVERSITE DE PARIS VI

FACULTE DE MEDECINE PITIE-SALPETRIERE

THESE

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

Marie-Antoinette LE TORS DE CRECY

Née le 16 Octobre 1950 à Paris - 75014 -

Présentée et soutenue publiquement le.....

CONTRIBUTION A L'ETUDE DE L'INTOXICATION AIGUE PAR LA COLCHICINE

(A propos de 3 cas personnels)

PRESIDENT : Professeur A. MATHIVAT.

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

A ma mère,

A mon père;

A ma tante,

à qui je dois tant.

A toute ma famille.

À ma mère,

À mon père;

À ma tante,

À qui je dois tant.

À toute ma famille.

A Monsieur le Professeur A. MATHIVAT

qui me fait le grand honneur de
présider cette thèse.

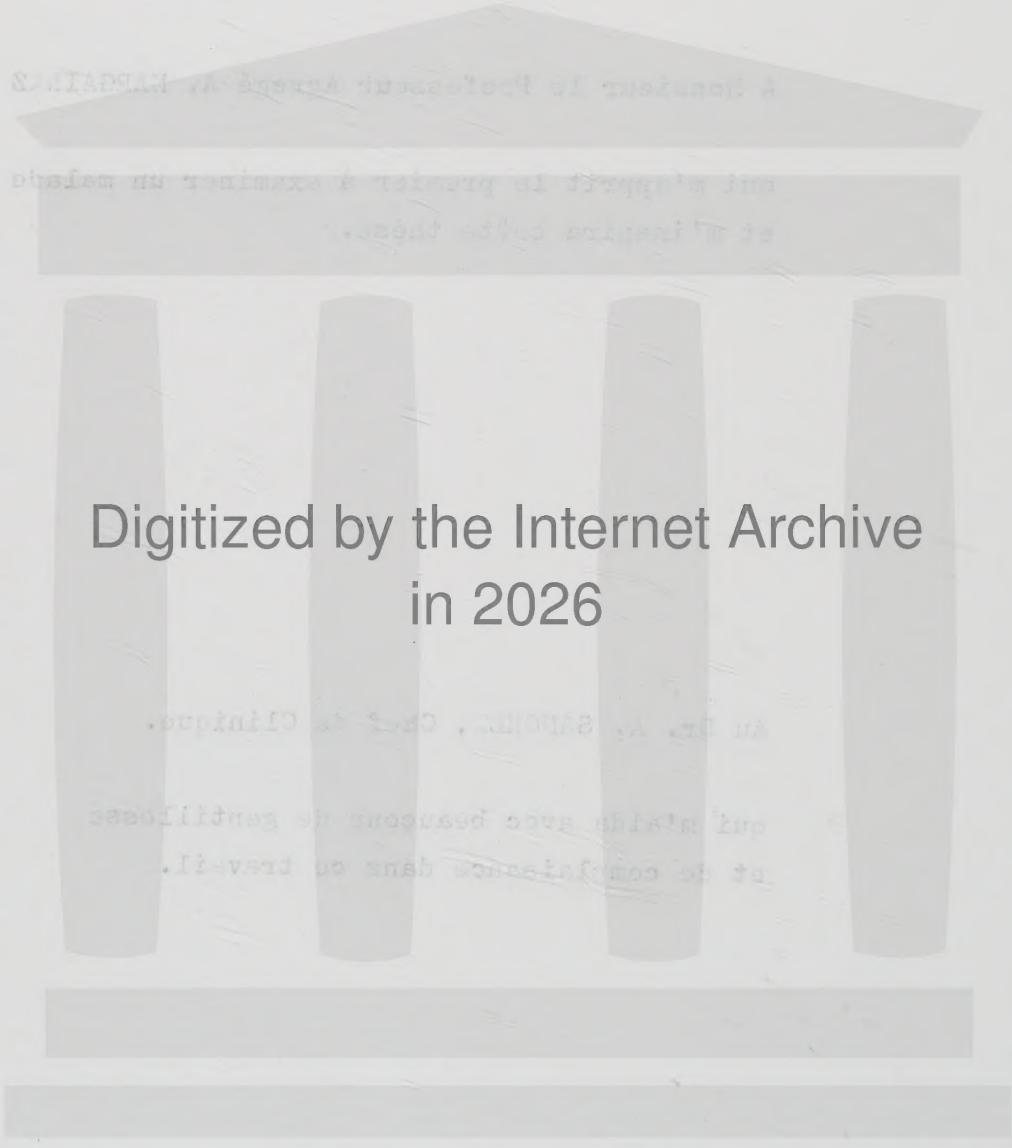
A Monsieur le Doyen P. CASTAIGNE.

A Monsieur le Professeur Agrégé A. MARGAIRAZ

qui m'apprit le premier à examiner un malade
et m'inspira cette thèse.

Au Dr. A. SANCHEZ, Chef de Clinique,

qui m'aida avec beaucoup de gentillesse
et de complaisance dans ce travail.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548121_0038

A Monsieur le Professeur J. LOEPER

qui voulut bien me donner des responsabilités
médicales au sein de son service.

Au Dr. M. BONNET

qui me fit connaître la médecine générale,
ses difficultés et ses joies.

A mes Maîtres,

Le Professeur Agrégé A. MARGAIRAZ,

(Réanimation Polyvalente, Hôp. Ambroise Paré)

Le Professeur Agrégé A. SARRAZIN,

(Gastro-entérologie, Hôp. La Salpétrière)

Le Professeur B. PERTUISET,

(Neurochirurgie, Hôp. La Salpétrière)

Le Professeur Agrégé M. LEGRAIN,

(Néphrologie, Hôp. La Salpétrière)

Le Professeur J. LOEPER,

(Médecine Interne, Hôp. La Salpétrière)

Le Professeur P. MOREL FATIO,

(Chirurgie Réparatrice, Hop. d'Ivry).

A mes Amis de Faculté.

(P. DURIEUX, G. ANDRIEU, C. LEMAITRE)

A mes Compagnons de sous-colle,

(P. GORRY, J.P. CASTAIGNE)

P L A N

-=-=-=-

I - INTRODUCTION.

II - PHARMACOLOGIE

1 - Origine
2 - Structure chimique
3 - Métabolisme
4 - Propriétés pharmacodynamiques
5 - Méthodes de dosage
6 - Présentation et utilisation thérapeutique
7 - Toxicité

III - OBSERVATIONS INEDITES (3 cas personnels)

IV- OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

V - ANALYSE DES PRINCIPAUX SYMPTOMES

a) Forme typique
b) Analyse des variantes cliniques

VI - PHYSIOLOGIE

a) Action sur le tractus intestinal
b) Action circulatoire
c) Action cellulaire
d) Action sur l'hémostase
e) Autres actions
f) Hypothèse d'un mécanisme d'action unique

VII - THERAPEUTIQUE ACTUELLE

VIII - CONCLUSION

IX - BIBLIOGRAPHIE.

I N T R O D U C T I O N

L'intoxication aiguë par les dérivés de la colchique est une intoxication rare mais d'une extrême gravité. En effet, si seulement une vingtaine de cas ont été relevés en 4 ans (depuis 1971) en France, la gravité des troubles provoqués par l'intoxication en rend le pronostic très sombre. Si les manifestations cliniques de l'intoxication sont assez monomorphes et donc bien connues, les mécanismes des désordres physiopathologiques qu'elle entraine sont mal connus. Aussi, le traitement ne peut être à l'heure actuelle que symptômatique et par conséquent souvent insuffisant quand les troubles sont majeurs.

De nombreux travaux ont été consacrés à l'étude des désordres hématologiques observés lors de l'intoxication Mais les manifestations intestinales et les effets sur le système nerveux central et autonome semblent avoir suscité moins d'études. Ainsi, à l'occasion de trois cas d'intoxication, deux d'évolution favorable, et une mortelle, il a paru intéressant de faire une synthèse de ces différents travaux et de souligner certains points physiopathologiques.

P H A R M A C O L O G I E

1 - ORIGINE (19)

La colchicine est un alcaloïde actif de la colchique plante liliacée dont seule la variété automnale est utilisée en thérapeutique. C'est une plante des pays de l'Europe Centrale et Méridionale.

La colchicine est obtenue à partir des bulbes et des grains de colchique. Elle a été isolée par Pelletier et Caventou mais le colchique était déjà utilisé en thérapeutique au sixième siècle.

2 - STRUCTURE CHIMIQUE

La colchicine est une poudre jaune pâle, inodore, amère, soluble dans l'eau dans la proportion de 1/25.

- Base lévogyre de formule $C_{22} H N_{25} O_6$, de poids moléculaire 459, formée de 3 cycles hexagonaux différents, l'un porteur d'un groupement amide acétique, le deuxième d'une fonction acétone, et le troisième d'une liaison éthylénique.

- Les dérivés de la colchicine sont :

* La dexacétylméthylcolchicine où l'acétyl de la chaine latérale du 2ème noyau est remplacé par un méthyl

* La dexacétyl thiocolchicine ; disparition d'un acétyl du 2ème noyau et apparition d'un sulfure du 3ème noyau (Thiocolman*).

* La triméthylcolchicine

* La cclchicéine provenant de l'oxydation de la colchicine.

Les dérivés de la colchicine ont une toxicité plus importante, en particulier, la colchicéine.

Cette structure chimique impose, pour la garder active, de la protéger de la lumière, de l'aire, de l'humidité.

.../...

3 - METABOLISME

a) La colchicine absorbée per os (21) passe dans le tractus gastro-intestinal et est absorbée par la muqueuse intestinale. Elle est amenée par les vaisseaux portés au foie où elle subit en partie une desacétylation. La nature des autres métabolites de la colchicine est inconnue.

Une grande partie du produit et de ses métabolites est excrétée avec la bile dans le duodénum. Il y a donc un double passage de la colchicine dans le tractus intestinal.

Mais une quantité non négligeable du produit passe dans le sang et est distribuée aux différents organes dont le tractus intestinal et le rein.

La colchicine est éliminée dans les fécès et surtout dans les urines.

b) La colchicine injectée I.V.

Elle atteint le foie rapidement, puis est distribuée aux différents tissus. Elle se répartit en un espace plus grand que le secteur extracellulaire en moins d'une demi-heure. Certains organes sont particulièrement atteints ; le foie, le rein, la rate. Par contre, le coeur, les muscles striés, et le cerveau en seraient dépourvus.

.../...

Les chiffres d'excrétion urinaire paraissent assez variables, d'un auteur à l'autre, mais plusieurs concordent pour penser que cette excrétion urinaire est importante.

John et Krantz ont trouvé après une injection I.V. de colchicine marquée au C_{14}, une excrétion urinaire de l'ordre de 70 à 97 % dont 4 à 47 % sous forme de colchicine inchangée.

Norman Ertel - Stanley (38) ont fait des injections de colchicine marquée au carbone C_{14} et ont étudié les concentrations plasmatiques leucocytaires et urinaires de la colchicine chez l'homme normal.

La demi-vie de la colchicine marquée était de 19,3 mm. Les concentrations plasmatiques et érythrocytaires de la colchidine étaient à peine mesurables 6 heures après l'injection I.V. de la colchicine. Par contre, les concentrations leucocytaires atteignaient un pic de 43 microgrammes / 100 cc à la 20ème minute et maintenaient un plateau de 18 à 23 microgrammes / 100 cc de la 3ème minute à la 24 ème heure.

Dans les urines, la colchicine était dosable pendant 72 heures, à un taux moyen de 11 microgrammes / 100 cc (allant de 4 à 24 microgrammes. 100 cc.

.../...

- 18 à 23 % de la dose administrée était retrouvée dans les urines en moins de 2 heures.

- 1,3 à 5,5 % dans les 24 heures suivantes.

Mais la colchicine est dosable dans les urines encore pendant 7 à 10 jours.

Il y a donc une excrétion prolongée de la colchicine dans les urines.

-=-=-=-=-=-=-=-

4 - PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES

a) Dans la crise de goutte articulaire (21), la colchicine agit :

- en diminuant la réaction inflammatoire locale due à présence de cristaux d'urates et en diminuant la phagocytose.

- en diminuant la production d'acide lactique par les leucocytes, donc en inhibant l'acidification du milieu elle agirait en diminuant l'oxydation du glucose.

b) Action de la colchicine sur la division cellulaire (21)

In vivo et in vitro, Lits (1934) et Amoroso (1935) ont montré que la colchicine pouvait arrêter la division cellulaire (29).

La mitose est arrêtée au stade de la métaphase par absence de formation du fuseau équatorial. Le groupe carboxyl du 3ème noyau, le groupe méthoxyl du 1er noyau sont indispensables à cette action de la colchicine. La désacétylation du groupe aminé du 2ème noyau inhibe cette action antimitotique de la colchicine.

Les cellules de division cellulaire rapide sont touchées les premières; Toutes les cellules normales et les cellules cancéreuses sont touchées de façon égale.

C'est sur ces actions que reposent les utilisations

.../...

de la colchicine en thérapeutique.

c) Autres actions de la colchicine (21)

De nombreuses expérimentations faites sur les animaux intoxiqués par des doses massives de colchicine ou de façon chronique ont montré les actions variées de la colchicine.

Fergusson (15) par des études comparées chez le rat et le chat en atteignant des doses de 1,7 mg/kg a montré que la colchicine :

1 - provoque une baisse de température du corps
2 - déprime les centres respiratoires.
3 - augmente la sensibilité aux dépresseurs centraux tels que les barbituriques
4 - provoque une hypertension artérielle par vasoconstriction périphérique et centrale. Augmente la réponse aux sympathicomimétriques.
5 - a une action gastro-intestinale : une hypermotilité intestinale et une altération des cellules intestinales.

En outre, furent constatées d'autres propriétés de la colchicine ; elle :

1 - a une interaction avec les hormones de l'antéhypophyse et les releasing factors (45)
2 - a une action sur la spermiogénèse et l'ovulation (35)

.../...

3 - agir sur la résorption osseuse en la bloquant (43)

4 - provoque (12)

* des troubles de l'hémostase -thrombopénie, chute des facteurs de la coagulation)

* leucopénie puis hyperleucocytose.

En effet, elle provoque une aplasie médullaire.

Il reste à relier les mécanismes d'action entre eux afin de comprendre exactement les effets de la colchicine.

5 - METHODES DE DOSAGE DE LA COLCHICINE

Actuellement il n'existe aucune méthode de dosage quantitatif de la colchicine. Les réactions d'identification sont purement qualitative et sont des réactions colorimétriques (21) ; avec l'hydroxide isonicotinique dans un milieu alcalin : le mélange colchicine -acide nitrique, eau et soude donne une couleur rouge orangée.

Des réactions à l'aide de colchicine marquée au C_{14} ne sont que des méthodes d'exploration visant le métabolisme de la colchicine.

.../...

6 - PRESENTATION ET UTILISATION THERAPEUTIQUE

La colchicine se présente :

- soit sous la forme de colchicine simple : flacon de 40 comprimés dosés à 1mg, soit 40 mg de colchicine par flacon.

- soit sous la forme combinée à d'autres produits (phénobarbital, iodure de théomonine, poudre d'opium) en flacon de 20 comprimés dosés à 1mg de colchicine soit 20 mg de colchicine par flacon.

Elle est utilisée en thérapeutique dans le traitement des dyspurinies essentiellement, mais aussi plus récemment, comme antimitotique et par certains dans le traitement des mycoses vaginales et des arthrites sarcoïdiennes, et comme anti-prurigineux dans les cirrhoses biliaires.

.../...

7 - TOXICITE DE LA COLCHICINE

Elle a été étudiée chez l'animal par Fergusson (15).

Chez le rat, la dose léthale est de 1,7 mg/kg par injection intra-veineuse. Les premières effets de l'intoxication sont observés dans un délai de 3 à 6 heures pour les plus fortes doses ; et un délai allant jusqu'à 24 heures pour les doses moindres.

Les animaux sont asthéniques, anorexiques, diarrhéiques, hypersensibles au bruit, et perdent 10 à 30 % de leur poids. Des paralysies des membres apparaissent dans les 48 heures. Une ascite apparaît à la fin de la première semaine et persiste deux semaines.
Les animaux se déshydratent et meurent par arrêt respiratoire.

Chez le chat, la dose toxique est de 0,25 mg/kg.
Les signes digestifs sont chez le chat plus importants : vomissements et diarrhées.

Chez l'homme, la dose toxique est de 6 à 8 mg/24 heures, soit 0,13 mg/kg et la dose léthale est de 40 mg/24 heures, soit 0,67 mg.kg (soit la valeur d'un tube de colchicine simple).

Les premiers symptômes apparaissent dans un délai de 1 heure à 6 heures après l'intoxication. Ce sont d'abord des troubles digestifs : nausées, vomissements, diarrhées, douleurs

.../...

abdominales.

Cependant, si on peut parler de dose léthale de 40mg, il y a eu des guérisons chez des sujets ayant absorbé des doses supérieures et inversement, il y a des morts chez des sujets ayant absorbé des doses moindres.

Il faut tenir compte du sujet, de son âge, du fait qu'il soit ou non traité habituellement par la colchicine (l'excrétion étant plus rapide), de l'association éventuelle d'une autre intoxication, et de la rapidité de la mise en oeuvre du traitement.

-=-=-=-=-=-=-=-

OBSERVATIONS INEDITES

II : (Trois cas personnels)

Nous rapportons trois cas tout-à-fait différents par leur évolution.

La première est celle d'une intoxication par une dose de 18 mg et qui a guéri en 36 heures, sans séquelles. Le malade ne présentera que peu de symptômes.

La deuxième observation est celle d'une intoxication par une dose de 30 mg, et qui décéda en 20 heures malgré une réanimation intensive. Elle présenta tous les signes de l'intoxication grave par la colchicine, mais existait, associée, une intoxication par les barbituriques.

La troisième observation est celle d'une intoxication par une dose de 40 mg de colchicine qui évolua vers la guérison.

OBSERVATION N° 1

Mr B..., 36 ans, absorbe dans un but d'autolyse 18 mg de colchicine sous forme de Colchimax R. Hospitalisé moins de deux heures après son geste, il a une lavage gastrique et est admis en service de réanimation.

A l'examen, le sujet, est conscient et se plaint de nausées ; il a des vomissements.. Il n'y a aucun autre trouble digestif, en particulier ni douleurs abdominales, ni diarrhée (rôle de l'opium contenu dans le Colchimax ?) aucun signe de deshydratation.

Biologiquement, la colchicine est retrouvée dans le liquide de lavage gastrique, le sang et les urines : tous les examens faits à l'arrivée sont normaux ; équilibres hydro-électrolytique et acido-basique ; leucocytose (7.300 globules blancs/mm3 dont 61 % de polynucléaires neutrophiles), hémostase (240 000 plaquettes/mm3, temps de Quick 88 %, fibrinogène 3,30 g/l).

L'évolution sera simple, simplement émaillée 24 heures après par un décalage thermique à 38 ° et une chute mineure du temps de Quick à 50 % (pro-accélérine 70 %, proconvertine + facteur Stuart 60 % prothrombine 85 %).

Ces manifestations sont transitoires et 24 heures après,

.../...

le patient sera considéré comme guéri sur le plan de l'intoxication médicamenteuse.

Cette évolution favorable est peut-être liée à la dose moyenne ingérée (18 mg) et surtout à la précocité du lavage gastrique.

.../...

OBSERVATION N° 2

Madame M... L... , 61 ans, est admise à l'hôpital de Créteil pour un coma toxique par ingestion de colchicine (30 mg) et de barbituriques, l'intoxication pouvant être située 24 heures auparavant.

L'examen montre un coma au stade III, une hypothermie à 34° des signes d'insuffisance circulatoire (tension artérielle imprenable au brassard, pouls filant, marbrures), une diarrhée, des signes de deshydratation (pli cutané, hypotonie des globes oculaires) .

La malade est intubée, a un lavage gastrique et est transferrée en réanimation (Hôpital Ambroise PARE).

A son arrivée dans le service de réanimation, il n'existe aucun signe de deshydratation, le bilan hydro-électrolytique est normal, l'examen toxicologique confirme la présence de barbituriques (barbitémie 60Mg/l) et de colchicine, et sur le plan hématologique, existe une thrombopénie (80 000 plaquettes/mm3). Mais l'évolution est dominée par l'existence d'un oedème pulmonaire clinique et radiologique qui a pour conséquence une hypoxémie : 46 mmHg sous ventilation artificielle avec Fi O_2 à 1. Malgré la réanimation, l'évolution sera mortelle dans un tableau d'insuffisance circulatoire.

.../...

La cause de cet oedème pulmonaire est probablement iatrogène car avant et durant le transport, cette patiente avait reçu en deux heures 2,5 litres de solutés, dont un litre de rhéomacrodex.

Cette évolution mortelle chez une patiente ayant une intoxication mixte, mais où la part des barbituriques était certaine (T° 34°, barbitémie à 60 mg/l) semble directement liée à la réanimation excessive.

En effet, la colchicine n'avait induit jusque là que des troubles mineurs : diarrhée, thrombopénie et les signes toxiques graves de cette intoxication n'ont pu apparaître.

.../...

OBSERVATION N°3

Mr R... J..., 18 ans, est hospitalisé quatre heures après l'absorption de 40 mg de colchicine.

A l'arrivée, le sujet est conscient, se plaint de nausées, de vomissements, de douleurs abdominales et de diarrhées. Cliniquement l'hydratation est normale, mais biologiquement, existent des signes de déshydratation : une hémoconcentration (hémotocrite : 52 %), une urée à 0,70 g/l et une hypernatrémie à 147 mEq/l.

L'évolution est marquée :

* 8 heures après l'hospitalisation, par une fièvre à 39° (toutes les hémocultures resteront négatives).

* Sur le plan hématologique :

- Un arrêt de maturation des cellules médullaires avec dans le sang circulant une leucopénie (2000 globules blancs/mm3 au 3ème jour, 6500 au 6ème jour), une thrombopénie (110 000 plaquettes/mm3 le 1er jour, puis 9 000 le 3ème jour et une normalisation à 250 000 le 6 ème jour.)

- Le temps de Quick était à 26 % (24 heures après l'hospitalisation) tous les éléments du complexe prothrombique étant altérés.

.../...

Cliniquement, existaient un purpura localisé aux membres supérieurs, et au thorax, et une angine ulcéreuse.

A la fin de la première semaine, la température, l'hématose et l'hémogramme étaient normaux. Au 14 ème jour, le patient qui avait perdu 12 kilos, avait une alopécie et une neuropathie périphérique, confirmée à l'électromyogramme, atteignant les quatre membres, avec abolition des réflexes ostéotendineux et fatigabilité rapide. Deux mois après, ces deux dernières manifestations avaient disparu.

La thérapeutique a été symptômatique : rehydratation antibiothérapie à large, spectre, culots plaquettaires, nursing.

Nous remerçions le Professeur DORMONT et Coll.(Hôpital Antoine BECLERE) de nous avoir permis d'utiliser cette observation.

OBSERVATIONS DE LA LITTERATURE

De nombreuses observations ont été rapportées dans la littérature. Toutes décrivent à peu près les mêmes symptômes de l'intoxication, associant des troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhée, un syndrome de choc périphérique avec deshydratation, et des troubles de la coagulation et de l'hémostase. Cependant, les cas diffèrent, tant par certains symtômes, que par leur évolution surtout tardive et par la dose léthale.

Il nous a paru intéressant de rassembler dans les tableaux ci-après les éléments qui nous ont semblé importants afin de pouvoir faire une étude comparative. Dans le chapitre suivant, nous essaierons après avoir défini un tableau typique de la maladie, de faire une synthèse des différences observées.

.../...

	AGE SEXE	DOSE	Délai de survenue des 1ers symptômes	Délai des 1ers soins en Réa.	A L'ARRIVEE DANS LE SERVICE		
					Signes digestifs	Signes cardio-vascul.	Signes neurolog. et diver
1967 Hôpital Fernand Widal Observations rapportées par GOGUEL & Co. Service du Prof. GAULTIER (20) (18bis)	F 30ans	30 mg	4h 30.	8 h. - réhydratation - exsanguino transfusion - dialyse - péritonéale - atropine	Vomissements +++ Diarrhées +++	Choc	Angoisses +++ Conscience conservée
	F 40ans	30 mg		48 h. réhydratation	Nausées +++ Météorisme abdominal	TA Normale	Angoisses ++++ Soif +++ Asthénie
	F 16ans	20 mg		5 h.	Nausées +++ Vomissements +++	Collapsus	Angoisses Soif
	F 18ans	30mg en 8 fois à 1 h d'intervalle.	2 h.	7 h. exsanguino transfusion rehydratation purge au sulfate de magnésie	Vomissements +++ Douleurs épigastriques	TA Normale	
1967 Bordeaux Service du Prof. CASTAING (10)	F 16ans	30 mg		Après avoir été traité dans 2autres services arrive en réa le 3ème jour.	Vomissements +++ Diarrhées +++ Douleurs abdominales ++	Collapsus	Obnubilation+ polypnée Sd. Hémorragique
1969 Marseille Thèse Mme POYEN Service des maladies nerveuses Hôp. Ste Marguerite (40)	F 20ans	39 mg	6 h.	7 h.	Nausées +++ Vomissements +++ Diarrhées +++ Coliques	Collapsus	Soif+++ Angoisse +++ ROT Myalgies

	EVOLUTION				
Biologie	Troubles digestifs	Troubles cardio-vasculaires	Autres troubles	Biologie	Résultats
Résultats normaux	Diarrhée apparition d'un iléus paralytique	T A Chute < 10	Angoisse Agitation confusion T° 40°	L'urée la diurèse NFS:GR↘1000000 GB↗ et ↘ à 900 plaquettes↘ 42000 moelle : riche	mort à la 108ème H; par collapsus
Résultats normaux	Abdomen balloné	T A chute	Angoisse Soif extrême conscience conservée oligoanurie	diurèse urée↗1,40 NFS GR 4500000 GB↗(20000)puis plaquettes↘65000 TH 3'30, TP↘ TC↗	Mort à la 96ème H. par collapsus
					Mort à la 6ème H. par collpasus
	diminuent	T A Stable	T° 39°6 puis 38°	Diurèse conservée NFS:GR 2800000 le 8ème Jour; GB stables plaquettes 98000 Facteurs de coagulation ↘ EEG normal	guérison en 20j/
Urée 1,20g Acidose métabolique	Réapparition de la diarrhée le 4ème jour.	↘de la TA	intubation nécessaire comm stade II	Diurèse nulle	Mort le 4ème jour par arrêt cardiaque
	Vomissements disparaissent rapidement diarrhées persistent 3j. puis survient un iléus paralytique.	TA Normale	syndrome polynévritique des 4 membres disparaissant en 6 s. alopécie de 10ème j. convulsions le 13èmeJ.	NFS;GB↘ 2èJ. puis↗le 8j. à 12500, puis retour, à la normale.	guérison lente en 8 mois Psychothérapie de soutien nécessaire.

	AGE SEXE	DOSE	Délai de survenue des 1ers symptômes	Délai des 1ers soins en Réa.	A L'ARRIVEE DANS LE SERVICE		
					Signes digestifs	Signes cardio-vascul.	Signes neurol. et divers.
Marseille 1969	F ?	28mg	1 h.	3 h.	Ptyalisme vomissements+++ brûlure pharingée	collapsus	soif+++ polypnée myalgies tr. sphinctériens ROT vifs
1969 Fernand WIDAL publie 23 Observations Service du Prof. GAULTIER (17)	F 26ans	21mg	4 h.	8 h. puis transfert 72 après à l'H.F.W.	Diarrhée +++ Météorisme abdominal	angoisse +++ choc	conscience conservée
	F 20ans	30mg		24 h. traitement réhydratation antibiothérapie à large spectre.	diarrhée +++	Pas de Collapsus	conscience conservée
	F 18ans	40mg	4 h.	27 h.	vomissements météorisme abdominal	choc	soif+++ hémorragies aux points d'injection
	F 19ans	40mg	quelques heures	3ème jour seulement transfert à l'H.F.W. traitement exsanguino transfusion répété	syndrome cholériforme arrêté		syndrome hémorragique au 3èj asthénie confusion T°39
	F ?	30mg		24 h.			
	F ?	80mg		30 h.			

OGIE	EVOLUTION				
	Troubles digestifs	Troubles cardio-vasculaires	Autres troubles	BIOLOGIE	RESULTATS
	persistent 11ème jour les diarrhées ont disparu	T A Devient normale	Les signes neuro persistent pendant 8 jours et ont disparu le 11ème J.	EMG: processus neurogène périphérique partiel en évolution et en réinnervation	Guérison le 10èj. asthénie anorexie pdt 1mois
gnes de des-iratation ee 2,70 g - 118meq/l : 52 %	AMELIORATION CLINIQUE			NFS ;GRnormaux GB ↘ 2300 (4èj) 24 %PN neutros plaquettes ↘ 52000 5èj. moelle granulocytes bloqués au stade myelocytaire	Guérison le11è j.
		Petite chute de la TA rétablie par le traitement.	Alopécie durant 3 mois T° normale	NFS; GR normaux GB ↘ 1600 (5èj) plaquettes ↘ 20000 (5èj) F.Coagulation ↘ (5èj) proacc ↘ 14% procon ↘ F stuart ↘ prothrom ↘ légère stéatose hépatique ;BSP → le 10ème jour.	Guérison le 11è j.
ignes de éshydrata-ion Ht 54 % cidose étabolique a+ 126 meq/l	Météorisme abdominal	TA diminue	Oligurie Tachypnée infection des selles et des urines conscience altérée.	Rapidement F.coagulation ↘ F. Stuart ↘ 12%, proacc ↘ proconv. ↘ plaquettes ↘ 60000 moelle déserte	mort en quelques heures.
rée 1,85 g	Infection	TA rétablie puis chute le 6èj.	La conscience s'améliore puis s'altère de nouveau le5èj. T° 39°5 Intubation nécessaire	NFS : GR normaux GB 2000 ↘ Plaquettes 20000 ↘ S. Hépatiques BSP ↗ EEG altéré globalement.	mort le 6èj. par collapsus et arrêt cardiaque
TP 28 % Hémoconcentration GB 20000		Etat de choc	Anurie		mort à la 48è H par arrêt cardiaque
Hémoconcentration GB 20 000					Mort à la 36èH.

	AGE SEXE	DOSE	délai de survenue des 1ers symptômes	délai des 1ers soins en Réa.	A L'ARRIVEE DANS LE SERVICE		
					signes digestifs	signes cardic vascul.	signes neurol. & autres
	F Association colchicine barbiturique	80 mg					
	F	30 mg					
	F	40 mg					
	F	60 mg					
	F	200 mg					
1971 CHU Nantes Rapport de 2 Observations (31)	F	35 mg	20 mn	23 h.	vomissements +++ diarrhées +++ coliques +++ météorisme abdominal +++	collapsus	obnubilation ++ ROT vifs
	F	30 mg	12 h.	34 h.	vomissements +++ diarrhées +++ coliques +++	collapsus	conscience conservée
Un cas rapporté par CRETON Thèse 1973 Hôpital Fernand WIDAL (13)	F	40 mg	6 h.		vomissements +++ pas de diarrhées coliques +++	collapsus	

logie	EVOLUTION				Résultats
	troubles digestifs	troubles cardio-vasculaires	autres troubles	Biologie	
		Choc	T° 39°5		Mort rapide choc septique
		Choc	T°élevée	hyperleucocytose coprocult.à protéus	mort à la 72è h. Choc septique
		Choc	T°élevée anurie	hémoconcentration hémocult.: protéus	mort à la 36è h. Choc septique
		Choc	T° 41°3	hémoconcentration hémoculture : nég.	mort à la 72è h.
		Choc			mort à la 20è h.
21 000	amélioration de la diarrhée puis iléus paralytique qui cède au sondage melaena du 16è j.au 24è j	TA stable T° élevée syndrome respirat. polypnée du 7 au 10è jour alopécie à partir 13èj	neuro consc.améliorée 1er 4è j. obnubilat du 7 au 13 jour Sd extra pyramidal du 13au20è jour oligurie	NFS:GR ↘(4è j.) GB ↗35 700 puis ↘ 1400(6èj)et ↗10000 Plaquettes ↘ 60000 (4è j) TP ↘(6è j)	guérison le 35è j.
e 0,85g normale ,7meq/l	Amélioration		T° ↗ alopécie le 17èj	NFS:GR normaux GB ↗(2èj)puis ↘(5è 1 800 Plaquettes ↘20000 F.coagulation ↘ phosphat. alc.↗	guérison le 11è j.
	4è j. apparition de la diarrhée 5è j. la diarrhée diminue et survient un iléus paralytique			NFS:GR normaux GB ↗(2èj) puis ↘ 3 000 000(4èj) GB:↗(2èj) puis ↘(4èj) 2 400 plaquettes (1èj) puis ↗ 200 000 (2èj) et ↘ 67000 transaminases ↗ (9èj) F.coagulation ↘ (25è j)	guérison le 9è j.

ANALYSE DES PRINCIPAUX SYMPTOMES

A - FORME TYPIQUE

L'intoxication aiguë par la colchicine semble intéresser plus souvent des femmes que des hommes et surtout des sujets jeunes, comme toutes les intoxications volontaires.

Les premiers symptômes apparaissent en moyenne 3 heures après l'absorption de la dose (le temps de latence s'échelone de 20 à 24 heures).

Les malades ont généralement été transportés dans un centre de réanimation dans un délai variant de 1 heure à 3 jours (exception faite de l'erreur de diagnostic de 6 jours) (le délai moyen est de 6 à 8 heures après l'absorption).

Les doses absorbées s'échelonnent entre 10 mg et 80 mg, la dose moyenne étant de 30 à 40 mg.

La dose léthale semble varier de 30 à 40 mg en fonction des sensibilités individuelles.

Description clinique typique

1 - Les troubles digestifs

Les troubles digestifs sont les premiers à apparaître et sont constants.

.../...

Ils débutent en général par des nausées précoces suivies, deux à trois heures après l'absorption, par des vomissements, d'abord alimentaires, puis bilieux.

Puis, un peu plus tard, surviennent des diarrhées précédées ou non de douleurs abdominales. Ces diarrhées sont le le plus souvent profuses, pouvant atteindre 1 litre par 24 heures et réaliser un véritable syndrome cholériforme. Elles durent en général de la 12ème à la 24 heure, mais peuvent se prolonger plusieurs jours.

La diarrhée peut être suivie ou même être remplacée par un iléus paralytique avec arrêt des matières et des gaz et ballonnement intestinal.

Les pertes digestives peuvent être très importantes et parfois responsables d'un déséquilibre hydro-électrolytique important, se traduisant par une hémoconcentration une hypokaliémie et une insuffisance rénale fonctionnelle. Un collapsus en est parfois la conséquence.

. 2 - Les troubles circulatoires

Un syndrome de choc est souvent noté durant les premières heures suivant l'intoxication. Il réalise un tableau avec chute de la tension artérielle, pouls filant, refroidissement et cyanose des extrémités, pâleur des téguments angoisse extrême du malade et diurèse basse ou nulle.

.../...

Ce choc paraît être lié surtout à la déshydratation ou à une origine infectieuse quand il est survenu plus tardivement.

L'apparition de ce choc ne préjuge en rien du pronostic.

Il s'agit probablement d'un choc non cardiogénique : la pression veineuse centrale étant généralement basse (excepté dans une des observations) et l'électrocardiogramme est en général normal en dehors des anomalies dues à l'hypokaliémie.

3 - Les troubles hématologiques.

Les troubles hématologiques sont fréquents mais non constants. Ils surviennent du 2ème au 5ème jour de l'intoxication.

a) une hyperleucocytose suivie d'une leucopénie a été observée dans certains cas, mais, dans d'autres cas, ce fut d'abord une leucopénie suivie d'une hyperleucocytose. Cette hyperleucocytose est en général une granulocytose.

Les globules rouges restent en général en nombre normal bien que parfois des anémies soient survenues au 10ème jour.

La thrombopénie est plus fréquente est survient en général vers le 4ème jour. Les plaquettes reprennent leur taux normal vers le 8ème jour

.../...

Il s'agit donc le plus souvent d'une bicytopénie.

Le myèlogramme montre de façon inconstante une insuffisance médullaire plus ou moins marquée : au début de l'intoxication on note un blocage de la granulopoïèse par blocage de la maturation granulocytaire et des mitoses cellulaires (vers le 3ème jour). Plus tardivement, il se produit une accentuation de la granulopoïèse et la moelle est riche. L'absence de mégacaryocytes a été également observée.

b) Les troubles de l'hémostase sont fréquents(12)

Les manifestations cliniques sont inconstantes : gingivorragies, hématuries, melaena aux points d'injection, peuvent survenir vers la 20ème heure.

En revanche, les troubles biologiques sont constants. On observe :

- une chute du complexe prothrombique à partir de la 15ème heure et maximale vers la 30ème heure. Le complexe prothrombique atteint de nouveau son taux normal vers la 72 ème heure.

- une chute du taux de fibrinogène vers la 30ème heure et une remontée vers la 72ème heure.

- le temps de thrombine s'allonge pour atteindre un maximum vers la 40ème heure.

- la présence de produits de dégradation de la fibrine a été observée dans plusieurs cas.

.../...

- le test de lyse des englobines est négatif.

4 - L'alopécie

Inconstante est cependant fréquente. Elle survient vers la 10ème jour et se prolonge plusieurs mois. Mais elle n'est pas définitive.

5 - L'altération de l'état général

En particulier l'anorexie et l'asthénie peuvent être vues.

6 - Le syndrome neurologique

Avec polynévrites, myalgies, qui survient précocément, et dure une huitaine de jours, a été décrit dans plusieurs observations, mais n'est pas constant, qu'elle que soit la dose.

7 - Le syndrome infectieux

A pour point de départ probablement le tractus intestinal. Il est inconstant, mais cependant fréquent. Dans plusieurs cas, les septicémies ont été responsables des décès des malades. L'antibiothérapie systématique à visée intestinale permet le plus souvent d'éviter actuellement ces septicémies.

8 - Quant aux autres signes : tachypnée, oligurie, obnubilation, ils semblent être plutôt des conséquences des troubles précédents.

9 - L'évolution est variable.

En général, elle est rapide, soit vers la guérison en 7 à 8 jours, sans séquelles, soit vers la mort en 48 à 72 h par collapsus ou par choc septique.

.../...

B - ANALYSE DES VARIANTES CLINIQUES

1 - Les symptômes neurologiques ne sont rapportés que dans les observations de Marseille, dans une observation de Nantes et une de nos observations. (40) (3).

Il s'agit d'un syndrome polynévritique des 4 membres prédominant aux membres inférieurs et survenu le 3ème jour. Il fut confirmé par l'électromyogramme qui montre une atteinte neurogène périphérique partielle bilatérale. Elle régressa au bout de 40 jours. Chez ce même malade, il y eut des crises convulsives. Cette polynévrite pourrait être attribuée à une carence vitaminique lors de la réanimation.

Le cas de Nantes rapporté en 1971 (3) fait état d'un coma stade I survenu le 13ème jour, avec un syndrome extra-pyramidal. Ces troubles neurologiques ayant été régressifs.

Il ne semble pas que ces accidents neurologiques soient directement liés à l'intoxication par la colchicine. En effet, lors des autopsies faites, aucune atteinte spécifique du système nerveux ni de dépots de colchicine dans le système nerveux ne fut retrouvée. Simplement des atteintes inflammatoires non spécifiques furent observées.

Il faut donc probablement rapporter ces troubles nerveux au déséquilibre hydro-électrolytique et aux carences vitaminiques provoquées par les troubles digestifs.

.../...

2 - Les troubles circulatoires sont beaucoup plus rarement notés dans les dernières observations. La réanimation mieux codifiée et plus intensive en est certainement à l'origine. En effet, la quantité de liquide administrée devait être insuffisante. De même, l'antibiothérapie systématique permet d'éviter les chocs septiques et les syndromes infectieux.

3 - La durée d'évolution particulièrement longue dans les deux cas avec atteinte neurologique semble être en rapport avec les incidents survenus au cours de l'évolution et par conséquent non spécifique de l'intoxication.

4 - Le recul du seuil de toxicité de 30 à 40 mg qui apparaît dans cette étude doit sans doute être rapporté à une meilleure réanimation et une meilleure connaissance du traitement symptômatique des intoxications.

.../...

P H Y S I O P A T H O L O G I E

La colchicine agit sur de nombreux organes. Son mécanisme d'action est imprécis et a donné lieu à des travaux souvent contradictoires. Nous rapportons ici les hyspothèses les plus vraisemblables et nous essaierons de les relier entre elles par un mécanisme d'action unique de la colchicine au niveau cellulaire et plus précisément au niveau des microtubules cellulaires.

A - ACTION SUR LE TRACTUS INTESTINAL

1 - Expérience sur l'animal.

Fergusson (15) montra que l'anesthésie par les barbituriques inhibait les troubles digestifs provoqués par l'injection de fortes doses de colchicine chez le rat : les vomissements étaient atténués et la diarrhée disparue. Il en déduisait donc que l'action digestive de la colchicine était en partie d'origine centrale.

De même, l'effet de la Colchicine sur le tonus et la motilité intestinale était inhibée par l'atropine.

Lewin (30), mit en évidence l'interruption des mitoses cellulaires au niveau de la zone des cellules fundiques de la muqueuse de l'estomac chez le rat. Il attribua les troubles digestifs à une altération des cellules.

.../...

Myren et Luketic (36) étudièrent également l'action de la Colchicine sur la muqueuse intestinale des souris et en particulier sur les enzymes des cellules intestinales et hépatiques.

Ils pratiquèrent chez 25 rats une injection sous-cutanée de 1,5 mg/kg de colchicine et chez 25 autres rats une injection de 0,25 mg.kg. Ils observèrent :

a) qu'à fortes doses (1,5mg/kg), la morphologie des cellules intestinales changeait définitivemant : elles prennent un aspect gonflé, infiltré par l'oedème et un processus inflammatoire était visible dès la troisième heure après l'injection, puis, de manière inconstante, survenait une nécrose cellulaire avec caryolyse.
Les villosités intestinales devenaient plus courtes et plus tortueuses vers la 96ème heure. Parfois, même, les cellules prenaient un aspect néoplasique à la 48ème heure.

De même à fortes doses, on observe un arrêt du déroulement de la mitose cellulaire au stade de la métaphase dès la 3ème heure. Le phénomène atteignant son maximum à la 6ème heure et disparaissant à la 16ème heure Cet effet sur la mitose a été retrouvé au niveau d'autres organes (ceci sera étudié dans les chapitres suivants).
Au contraire, à faibles doses (0,25 mg/kg), ces changements sont transitoires ou inexistants.

.../...

b) que la colchicine agissait de façon inhibitrice sur le système enzymatique du tractus digestif. L'étude fut faite sur la phosphatase alcaline et la phosphorylase du riboside de l'acide urique de la muqueuse intestinale, sur la deshydrogénase lactique et isocitrique, sur la phosphatase acide, la xanthine oxydase et la déhydrogénase et également sur l'A.T.P. la dopa décarboxylase et la consommation d'oxygène dans le foie.

En effet, 10mn après l'injection de colchicine, il y a diminution de l'activité de la deshydrogénase dans la muqueuse intestinale cette diminution était maximale à la 24ème h. et l'activité réapparaissant à la 48ème heure. Cependant, 4jours, après, l'activité était inférieure à la normale.

De même, il y a une diminution de l'activité de la lacticodeshydrogénase, de la glucose 6 phosphodeshydrogénase, de la NADPH deshydrogénase.

Les mêmes effets sur l'activité enzymatique furent observés dans le foie, le colon, le rein, l'estomac, et la rate.

c) que l'absorption de D-xylose chez le chien n'était pas diminuée de façon significative avant la 24ème heure.

Cette malabsorption semble un peu tardive pour l'hypothèse d'une relation directe entre malabsorption

.../...

intestinale et l'action sur le système enzymatique.

De même, le blocage de la mitose ne s'effectuant qu'à la 3ème heure, il semble également retardé par rapport à l'action sur le système enzymatique.

2 - Chez l'homme

Chez l'homme, certains troubles digestifs, tels que les nausées et les vomissements sont précoces alors que les diarrhées sont plus tardives.

On pourrait admettre qu'il existe un certain temps de latence pour l'expression clinique du retentissement de l'action enzymatique cellulaire intestinale de la colchicine.

Webb et Dale (49) mirent en évidence que la colchicine diminuait l'absorption intestinale de la vitamine B 12 au niveau de l'iléon par altération de la conction de la muqueuse intestinale chez 20 patients. La muqueuse gastrique étant indemne, le facteur intrinséque n'est pas diminué.

In vitro, la colchicine ne diminue d'ailleurs pas la liaison vitamine B 12 - facteur intrinséque. Par ailleurs, l'hypermotilité intestinale induite par une autre substance ne modifie pas l'absorption de la vitamine B 12. L'action de la colchicine sur l'absorption de la vitamine B 12 serait donc spécifique.

.../...

L'action particulièrement importante de la colchicine sur la muqueuse intestinale s'explique aisément par le fait qu'il existe un double passage du produit au niveau de la muqueuse étant donné le métabolisme entéro-hépatique de la colchicine.

Il semble donc que plusieurs mécanismes puissent expliquer ces troubles digestifs précoces et intenses dans l'intoxication aiguë par la colchicine.

a) Premier mécanisme

Une action inhibitrice de la colchicine sur le système enzymatique ce qui pourrait expliquer la malabsorption ou plutôt la nonabsorption dans le tractus digestif. Ceci, malgré le temps de latence observé expérimentalement.

b) Deuxième mécanisme

Le blocage de la mitose qui expliquerait l'atrophie des cellules intestinales et dont le délai de survenue semble plus en rapport avec celui de la diarrhée.

c) Troisième mécanisme

La théorie d'action sur le système nerveux central décrite par Fergusson (15) peut être renforcée par la récente expérience faite en 1972 par Perisi (39) sur les rétines de pigeons.

.../...

Des injections de colchicine ont été pratiquées dans les rétines de pigeons et les modifications suivantes ont été observées au niveau des nerfs optiques.

* Une diminution du transport axonal
* Une altération des terminaisons nerveuses
* Une diminution de la transmission synaptique.

La colchicine agirait sur les substances migrant sur le long de l'axone. Ne pourrait-on pas expliquer cette action sur le système nerveux central et périphérique par une dépression enzymatique ?

B - ACTION CIRCULATOIRE

1 - Chez l'animal

Fergusson (15), après une injection unique de colchicine de 5mg/kg chez le chat, provoqua une élévation de la tension artérielle en 10 à 30 mn qui pouvait atteindre 50mmHg. Cette élévation était due à une vasoconstriction périphérique. Par ailleurs, il montra que la colchicine renforçait les effets de l'épinéphrine et diminuait ceux de l'isoprénaline, le délai d'action étant de 1 à 2 heures. Par contre, les effets de l'acétylcholine et de l'histamine ne semblaient pas modifiés.

Gazet du Chatelier (18) (19), par des études sur le chien, conclut que :

.../...

- La colchicine diminue la réactivité du système parasympathique et d'autre part, sensibilise l'organisme à l'action des drogues sympathicomimétiques. Elle augmente l'excitabilité des fibres vaso-constrictives et diminue l'excitabilité des extrémités sensibles au nerf vague. Il a en effet noté une diminution des effets d'excitation du bout central du vague et de l'activité du récepteur baro-sensible carotidien.

La conséquence étant une augmentation en intensité et durée de l'hypertension artérielle induite par les vaso-constricteurs. Une étude conjointe de l'action de la colchicine, de l'yohimbine et de la dibenzyline sur les béta-recepteurs para-sympathicomimétiques chez le chien chloralosé, lui permit de conclure que la colchicine et l'yohimbine bbquaient les récepteurs hypotenseurs.
En présence de l'yohimbine, la colchicine renforcerait son action parasympathicolytique.

2 - Chez l'homme

L'hypotension observée est en rapport avec un collapsus dû à la deshydratation cellulaire et la chute de la volémie lorsqu'elle survient dans lespremières heures. Lorsqu'elle survient plus tardivement, elle est à rapporter à un choc infectieux. Il ne semble pas avoir été observé chez l'homme, d'hypertension artérielle lors des intoxications. On ne peut donc appliquer, pour le moment, à l'homme les théories expérimentales de Gazet du Chatelier.

C - ACTION CELLULAIRE (29)

L'action sur la division cellulaire actuellement bien connue consiste en un blocage de la métaphase à la 3ème heure par défaut de formation du fuseau équatorial. Des noyaux anormaux apparaissent, les cellules meurent. Les cellules à haut taux de division cellulaire et à métabolisme élevé sont touchées les premières. Cette action est réversible.

D - ACTION SUR L'HEMOSTASE

Cette action a été étudiée lors de nombreux travaux et en particulier par Gaultier et Coll. à l'Hôpital Fernand Widal (12) (16).

Ils en ont conclu :

1 - Que la chute des plaquettes survenant le 3ème jour pouvait être liée au pouvoir antimitotique de la colchicine et que cette thrombopénie était le reflet périphérique de l'insuffisance médullaire.

2 - Que la chute du complexe prothrombique plus précoce pouvait relever de deux mécanismes :

* soit une diminution de la synthèse hépatique des facteurs protéiques ; mais les érpeuves de traversée hépatique (B.S.P.) n'étaient jamais effondrées (sauf une exception), la cytolyse objectivée par les transaminases restait modérée, l'examen anatomopathologique du foie ne montrait pas de lésions de nécrose évidentes, enfin la remontée des facteurs de la coagulation en 72 heures allait contre cette hypothèse.

.../...

* soit une consommation accrue de ces facteurs (coagulation intravasculaire disséminée) ; en faveur de cette hypothèse : la chute du fibrinogène, l'apparition des produits de dégradation de la fibrine, la négativité du test des euglobulines, la chute rapide et simultanée des facteurs.

Enfin jouent certainement un rôle, la malabsorption de la vitamine K 1 et les fuites digestives vitaminiques.

A ces notions, on peut ajouter, celle apportée par les travaux de Myren (36). La colchicine ayant une action inhibitrice sur le système enzymatique du foie (en particulier sur la lacticodeshydrogénase, la dopadécarboxylase, la xanthineoxydase, l'ATPase, et la phosphatase acide), on peut conclure que la synthèse des facteurs de la coagulation est inhibée.

Cette inhibition sera maximale lorsque le taux de colchicine est maximum au niveau hépatique, puis la synthèse reprendrea lorsque la colchicine est à nouveau excrétée dans l'intestin et dans les urines.

E - AUTRES ACTIONS DE LA COLCHICINE

De nombreuses observations faites sur l'animal mettent en évidence des actions non retrouvées dans les tableaux cliniques décrits chez l'homme. Cependant, elles sont importantes sur le plan physiopathologique.

.../...

1 - La colchicine inhibe la résorption osseuse provoquée (43) sur des cultures d'organes par la parathormone et la vitamine D. Cette inhibition, obtenue pour des concentrations de 10^{-3} à 10^{-7} mole de colchicine n'est pas réellement réversible. Un traitement de 6 heures bloque la réponse à la stimulation par la parathormone pendant 48 heures. La colchicine aurait donc un effet hypocalcémiant identique à la calcitonine. Elle agirait sur les ostéoblastes et les ostéoclastes en bloquant les cellules osseuses en métaphase et en inhibant l'activation des enzymes tels que les protéine kinases qui sont stimulées par la parathormone.

2 - La colchicine (45) augmente le taux basal de l'hormone de croissance (STH), mais n'augmente pas le taux basal des autres hormones antehypophysaires (LH, FSH, TSH). Par contre, elle augmente le taux des releasing factors hypothalamiques (LRF et FRT), quand les hypophyses ont été incubées pendant 2 heures dans la colchicine. Elle potentialise la LH et la FSH stimulées par le potassium après avoir été incubées pendant 2 heures dans la colchicine.

- La colchicine agit sur le métabolisme oxydatif et l'activité phagocytaire des neutrophiles humains dans le sens inhibiteur (27).

.../...

Elle provoque :

* Une diminution de l'activité respiratoire des neutrophiles stimulée par l'ingestion de certaines particules telles que le staphylocoque tué par la chaleur ou du polystryrène, mais non celle induite par le candida albicans tué par la chaleur.

* Une diminution de la phagocytose des molécules telles que le polystyrène par les neutrophiles.

* Une inhibition de l'augmentation d'oxydation du glucose .

5 - Elle agit sur la spermiogénèse et l'ovulation (35) après l'injectionde colchicine, Merlin (35) a observé un cas d'azoospermie réversible et de nouveau reproduite lors d'une nouvelle prise de colchicine.

Des biopsies endométriales faites chez une série de femmes volontaires ayant reçu des injections de colchicine pendant 15 jours, ont montré un blocage de l'ovulation et l'absence de transformation de la muqueuse utérine en stase prolifératif (John 1964).

-=-=-=-=-=-=-=-=-

F - HYPOTHESE D'UN MECANISME D'ACTION UNIQUE RELIANT TOUS LES PHENOMENES PHYSIOPATHOLOGIQUES

Borisy et Taylor (4) firent des cultures de spermes d'actinosphaenium avec de la colchicine, et ils observèrent une liaison colchicine-protéine microtubulaire. Les microtubules sont les principaux constituants des queues des spermatozoïdes de ces axopodes. Cette liaison microtubule colchicine serait une simple liaison non covalente. Or, les microtubules d'une part forment le squelette des fuseaux équatoriaux lors des mitoses, d'autre part, forment une partie des axones des neurones, enfin constituent les principales rangées des filaments des cils et des flagelles des spermatozoïdes.

Ils seraient le squelette cytologique qui donnerait sa forme à la cellule.

Si on admet cette théorie de liaison des microtubules de la colchicine, on peut admettre une désorganisation des microtubules et ainsi une interférence avec les fonctions des cellules dépendantes de leur forme.

Cette théorie des microtubules permet d'expliquer :

1 - L'action antimitotique de la colchicine

2 - L'action enzymatique car elle semble agir surtout au niveau de l'AMP cyclique où les sites protéiniques des microtubules sont nombreux

3 - L'action neurologique, les neurones étant riches en microtubules.

.../...

Ainsi, les différentes actions de la colchicine trouveraient une explication par la liaison de la colchicine et des protéines microtubulaires des différentes cellules de l'organisme.

Cette théorie satisfaisante sur le plan physiopathologique, pourrait peut-être déboucher sur une nouvelle thérapeutique spécifique de l'intoxication.

.../...

THERAPEUTIQUE ACTUELLE

Hypothèse d'application de la théorie physiopathologique à la thérapeutique.

Actuellement, le traitement de l'intoxication aiguë par la colchicine est purement symptômatique. Il consiste en :

1 - un lavage gastrique précoce,

2 - une réhydratation suffisante (4 à 5 litres minimum) adaptée aux pertes liquidiennes et guidée par la surveillance de la tension artérielle, de la diurèse et de la pression veineuse centrale.

3 - une lutte contre l'acidose métabolique s'il y a lieu par du sérum bicarbonaté ou du tham.

4 - une lutte contre l'infection par une antibiothérapie massive et à large spectre (colimycine, ampicilline, sulfaguanidine).

5 - une lutte contre les accidents hématologiques par des exosanguinotransfusions, mais elles doivent être répétées et suffisamment précoces.

Peu d'essais de dialyse ont été tentés jusqu'à présent. Il serait sans doute intéressant d'orienter la thérapeutique vers la pratique simple de la dialyse qui permettrait d'épurer facilement le sang de la colchicine. En effet, le poids moléculaire (459) de la colchicine est éminemment favorable pour une épuration extra-rénale, mais cette dialyse devrait être instituée tôt et prolongée du fait de la fixation rapide de la colchicine et de sa lenteur d'élimination. Evidemment, la découverte d'un antidote ou d'un anticorps bloquant la liaison colchicine protéine microtubulaire semble la thérapeutique idéale découlant directement de l'hypothèse physiopathologique unique envisagée.

Pour cela, il faudrait connaître la nature exacte de la liaison colchicine protéine microtubulaire et plus précisément sa stabilité.

C O N C L U S I O N

L'intoxication aiguë par la Colchicine est une intoxication rare mais grave lorsque la dose ingérée est de 40 mg ou supérieure. Cette intoxication le plus souvent volontaire, touche des sujets jeunes.

La thérapeutique actuelle est une thérapeutique symptômatique commune à toutes les intoxications et relève de la réanimation spécialisée.

Les études physiopathologiques sont bien souvent discordantes mais il semble que les études récentes permettent de conclure à une action cellulaire de la colchicine et plus particulièrement sur les protéines microtubulaires (nombreuses par exemple au niveau de l'AMP cyclique). Des études cherchant à préciser la nature de la liaison colchicine protéine microtubulaire permettraient d'expliquer plus exactement l'action dur les enzymes.

Une thérapeutique spécifique de cette intoxication pourrait peut-être en découler.

B I B L I O G R A P H I E

1 - ALBAHARHY C.
Maladies médicamenteuses d'ordre thérapeutique et accidentelles.
Masson, 1953, p. 402-407.

2 - ARNOTT G.
Intoxication volontaire par 18 mg de Colchicine chez une jeune fille de 18 ans.
Lille Médical, 1974, 19, p. 172-174.

3 - BARON D. et Coll.
Intoxication aiguë par la Colchicine, deux observations.
Ouest Médical, 1971, 24, p. 275-283.

4 - BOARD J.A.
Effect of Colchicine on fertility.
Am. J. Obst. ans Gyneco., 1964, p. 830-831.

5 - BORISY G.G. and TAYLOR E.W.
The mecanism of action of Colchicine to cellular protein.
Cell. Biology, 1967, 54, p. 525.

6 - BOUDIER J.A. et DERIEUX Y.
Changes in hypophysal neurosecretory material induced by Colchicine administred after depletion for the rough water deprivation.
J. Neur. Visc. Rel., 1972, 32, p. 282-297.

.../...

7 - BOUND J.A.
Effect of Colchicine on human ovulation.
Amer. J. of Obst. and Gyneco., 1964, 89, p. 830.

8 - BUISSON J.
Thèse,Paris 1967

9 - CAR A.A.
Colchicine toxicity.
Arch. Int. Med., 1965, p. 115-129.

10 - CASTAING R. et Coll.
Intoxication aiguë mortelle par la Colchicine.
Bordeaux Médical, 1968, 11, p. 2101-2104.

11 - CHIBA K.
Experimental studies on the life span neutrophil determination of the life of the neutrophil by serial injections of Colchicine.
Act. Hemat. Jap., 1965, 28, p. 30-37.

12 - CRABIE-POLLE P.
Blood coagulation during acute poisoning.
Eur. Jour. Toxicol., 1970, 3, p. 373-385.

13 - CRETON B.
Thèse, Paris 1973

14 - DIXON W.E. and Coll.
Colchicine with special references to its mode of action on bone-marrow.
J. Physiol., 1908, 37, 50.

.../...

15 - FERGUSSON F.C.
Colchicine general pharmacology
J. Pharm. Exp. Therap., 1952, p. 256-261.

16 - FREJAVILLE J.P. and Coll.
Chemostatic desorders in massive poisoning with acute diarrheas.
Rev. Med. Suisse Romande, 1971, 91, p. 855-876.

17 - GAULTIER M. et Coll.
Données actuelles sur l'intoxication aiguë par la Colchicine.
Ann. Med. Intern., 1969, 120, p. 605-618

18 - GAZET DU CHATELLIER M.G. et MUGLER A.
Contributions à l'étude du mécanisme d'action de la Colchicine. I - Etude des réactifs du système neuro-végétatif.
Thérapie, 1957, 12, 376.

19 - GAZET DU CHATELLIER M.G.
Contributions à l'étude du mécanisme d'action de la Colchicine. II - Interactions de la Colchicine de l'yomimbine et de la dibenzyline sur la pression artérielle et les réactifs neuro-végétatifs du chien chloralosé.
Thérapie, 1960, 15-1157.

20 - GOGUEL A.
Thèse, Paris 1967.

20 - Bis GOGUEL A.
Intoxication aiguë par la Colchicine, 4 observations.
Concours Médical, 1967, II, 45-46.

.../...

21 - GOODMAN L.S. and GILMAN A.
The pharmacological basis of therapeutics.
N.Y. Mac Millan CO 2nd Ed., 1960.

22 - HAAG H.B. and BERNIER
Etude analytique de préparations galéniques de la colchique fraîche et après conservation.
Ann. Pharm. Franc., 1973, 356-466.

23 - HANSTEEN L.
Colchicine and chromosome aberrations.
Lancet, 1969, 2, 7623, 744-745.

24 - JEQUIER J. et Coll.
Etude pharmacologique du colchicoside et de son aglucone: la dimethyl colchicine.
Arch. Int. Pharmacodyn., 1953, 94, 453.

25 - KOVATSIS A.
The detection of colchicine in biological sample.
Bull. of the Intern. Ass. of foresic. Toxicologist. 1969, 6, 3.

26 - LAYANI F.
Intoxication aiguë par la colchicine. Altérations de la leudopoïèse.
Bull. Mem. Soc. Med. Hôp., 1947, 36, I, 10.

27 - LEHRER L.I.
Effects of colchicine on oxydative metabolism and phagocytive of human neutrophils.
J. Inf. Diseases, 1973, 127, 40-48.

.../...

28 - LEROUX M.
Syndrome hémorragique moyen au cours d'une intoxication aiguë par la colchicine.
Gaz. Med., 1971, 5503-5514.

29 - LITS F.
Contribution à l'étude des réactions cellulaires provoquées par la colchicine.
Cpte Rendu Soc. Biol., 1934, 115, 1421.

30 - LEVIN R.J.
Effect of colchicine on intestin function in the rat.
Gut. 1966, 7, 250-257.

31 - LUKITIC C. and Coll.
Oxydative enzymes in the intestin.
Nature, mai 196[illegible].

32 - MAC LEOD J.G. and Coll.
Hypersensitivity to colchicine.
Ann. Rheum. Dise., 1947, 6, 224.

33 - MALAWISTA S.E.
The dissociation by colchicine of phagocytosis.
J. of Clin. Invest., 1967, 46, 786-796

34 - MALKINSON F.D. et Coll.
Colchicine and alopecia.
J. Invest. Derm., 1959, 33, 371.

35 - MERLIN M.D.
Azoospermia caused by colchicine.
Fertility-Sterility, 1972, 23, 180-181.

.../...

35 bis - MOUREN P. et Coll.
Intoxication aiguë par la colchicine.
Presse Médicale, 1969, 77, 505-508.

36 - MYREN J.
Effects of colchicine on intestinal mucosal deshydrogenase.
Amer. J. Med., 1966, 11, 394-398.

37 - MUGLER A. et coll.
Données nouvelles sur le mode d'action de la colchicine à la lumière des recherches récentes.
Rev. Rhum., 1957, 24-518.

38 - NORMANN H. and Coll.
Measurement of colchicine in urine and peripheral leukocytes.
Clin. R s., 1972, 20, 348.

39 - PERISIC M. and Coll.
Synaptic transmissions depressed by colchicine blockade of axoplasmic flow.
Science, 1972, 175, 1140-1142.

40 - POYEN D.
Thèse, Marseille 1967.

41 - PUIG E. et Coll.
Intoxication massive par la colchicine.
Presse médicale, 1963, 71, 2269.

42 - RACE T.F. and Coll.
Intestinal malabsorption induced by oral colchicine.
Clin. Res., 1967, 241.

.../...

49 - WEBB D.I. and Coll.
Mechanism of vitamin B 12, malabsorption in patient receiving colchicine.
New England Jour. Med., 1968, 279, 845-850.

50 - WEBSTER W.J. and Coll.
Inhibition of sodium urate induced rat hundpaw oedema by colchicine derivatives correlation with antimitotic activity.
J. Pharmac. Exp. Therap., 1972, 182, 344-350.

51 - WEIL E. et Coll.
Empoisonnement mortel d'un couple d'adultes à la suite d'ingestion d'un plat de colchique.
Ann. Med. Leg., 1972, 42-58.

52 - WHITE J.G.
Effects of colchicine and alkaloïde on human platelets.
Amer. J. Path., 1968, 53, 281-291.

53 - WILLIAMS J.A. and Coll.
Colchicine binding protein and the secretion of thyroïd hormon.
J. Cell. Biol., 1972, 157-165.

54 - WRIGHT D.G.
Mobilization and extra cellular release of granular enzymes from human leukocytes during phagocytosis ; inhibition by colchicine and cortisol but not by salicylate.
Arthr. Rheum., 1973, 16, 749-758.